Aus der medizinischen Abteilung des Kantonsspitals Aarau
(Chefarzt: Prof. Dr. A. Alder)

ÜBER EINEN NEUEN FALL VON ALDERSCHER GRANULATIONSANOMALIE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Bern

vorgelegt von
HANNA FRICKER-ALDER
von Rupperswil, Aargau

VERLAG P. G. KELLER — WINTERTHUR 1956

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547620_0124

Aus der medizinischen Abteilung des Kantonsspitals Aarau
(Chefarzt: Prof. Dr. A. Alder)

ÜBER EINEN NEUEN FALL VON ALDERSCHER GRANULATIONSANOMALIE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Bern

vorgelegt von
HANNA FRICKER-ALDER
von Rupperswil, Aargau

VERLAG P. G. KELLER — WINTERTHUR 1956

Von der Medizinischen Fakultät auf Antrag des Herrn Prof. Dr. W. Hadorn zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 13. Juni 1956

Der Dekan der Medizinischen Fakultät:
Prof. Dr. W. Wilbrandt

1. Historisches und Zusammenstellung der bisher bekannten Fälle

Der Weg von der Entdeckung der Granulationsanomalie (GA) bis zu ihrer Einordnung in den Formenkreis der Dysostosis enchondralis lässt sich vergleichen mit einem Weg, der von zwei scheinbar unabhängigen Ausgangspunkten nach einem gemeinsamen Ziel führt.

Ausgangspunkte bildeten dabei die Beobachtungen von *Alder* 1937 (1) und *Reilly* 1941 (25): *Alder* entdeckte im Blute zweier offenbar gesunder Geschwister eine abnorm vermehrte, dunkle und grobe Granulation in den neutrophilen und eosinophilen Zellen, zum Teil auch in den Monocyten und den Lymphocyten. *Reilly* beschrieb vier Fälle von Pfaundler-Hurlerscher Krankheit (PHK), bei denen eine ähnliche abnorme Granulation vorlag. 1944 stellte *Alder* (2) seine Patienten an einer Tagung der Schweizerischen Gesellschaft für innere Medizin vor und berichtete über Ossifikationsstörungen, die sich inzwischen eingestellt hatten.

Es dauerte mehrere Jahre, bis die beiden Autoren gegenseitig von ihren Arbeiten Kenntnis erhielten, vor allem deshalb, weil der Krieg die Verbreitung wissenschaftlicher Publikationen erschwert hatte. Doch noch länger dauerte es, bis man erkannte, dass die Patienten *Alders* und *Reillys* an derselben Störung litten. Eine überraschende Feststellung, handelte es sich doch im ersten Falle um anscheinend gesunde, im zweiten aber um schwer geschädigte Kinder! Heute wissen wir, dass die *Reilly*sche und die *Alder*sche GA identisch sind und das Symptom einer Störung darstellen, die man am besten nach *Murk Jansen* als Dysostosis enchondralis bezeichnet.

Unter Dysostosis enchondralis verstehen wir erbbedingte polytope Ossifikationsstörungen, die unter verschiedenen Bezeichnungen erwähnt und auch verschieden eingeteilt werden. *Cocchi* (7) unterscheidet je nach Erbgang und klinischem Bild drei Gruppen:

1. Typus Léri, mit dominantem Erbgang, ohne Hornhauttrübung,
2. Typus Morquio, mit recessivem Erbgang, ohne Hornhauttrübung,
3. Typus Pfaundler-Hurler, mit recessivem Erbgang, mit Hornhauttrübung.

Das zuerst (1920) abgegrenzte und am besten bekannte Krankheitsbild ist die PHK (Synonyma: Dysostosis multiplex, Gargoylismus, Osteodystrophie Typ Hurler), eine Thesaurose, die ursprünglich zu den Lipoidosen

gezählt wurde (34). Neuerdings hat jedoch *Lindsay* (23) an Hand von mehreren autoptischen Untersuchungen nachgewiesen, dass nicht Lipoide, sondern ein Polysaccharid, eventuell Glykogen, abgelagert werde, wahrscheinlich in Bindung an Protein. *Brante* (zit. bei *Jelke* 17) ist der Ansicht, es handle sich um Mucopolysaccharid: „the fundamental disturbance in gargoylism seems to be an alteration in the mucopolysaccharide metabolism resulting in an accumulation of that substance in the tissues and its consequences". Diese zelluläre Stoffwechselstörung kann alle Gewebe befallen und in ihrer Funktion beeinträchtigen. Beim Säugling und Kleinkind mit dem intensiven Stoffwechsel verursacht sie bald Veränderungen im ganzen Organismus. Diese Kinder erreichen kaum je das Pubertätsalter, sondern sterben früh.

Die ersten und augenfälligsten Zeichen der PHK sind Wachstumsstörungen. „Considering that the mucopolysaccharides play an important part in the formation of the supporting tissues, not least of the epiphyseal, it is self-evident that a retardation in growth and deformities will constitue prominent features in this disease picture" (17). Die epi- und metaphysären Verknöcherungsstörungen führen zu disproportioniertem Zwergwuchs, Formveränderungen von Schädel und Wirbelsäule (Scapho-, Dolichocephalie, Sellaveränderungen, abnorme Leisten über den Fontanellen und Nähten, fratzenartiges Aussehen des Gesichts, Kyphose der unteren Brustwirbel- und der oberen Lendenwirbelsäule infolge Keilwirbelbildung), Gelenkdeformierungen, Verbiegung und Verdickung der langen Röhrenknochen und keulenförmiger Verbreiterung der Rippen. Die Metacarpalia sind plump, die Phalangen zuckerhutförmig. Der Befall des Bindegewebes äussert sich in subcutanen Verdickungen, Herzklappenfehlern, Rigidität der Bänder und Fascien. Skelett- und Bindegewebsstörungen zusammen führen zur Einschränkung der Beweglichkeit der Gelenke, welche in der Kontrakturstellung der Hände besonders auffällig in Erscheinung tritt. Auch das Gehirn ist betroffen. Die Folge davon ist ein mässiger bis hochgradiger Schwachsinn. Die Speicherung in Milz und Leber findet ihren klinischen Ausdruck in einer Hepatosplenomegalie. Weitere gelegentlich vorkommende Symptome sind: Tiefstand des Nabels mit Hernienbildung, Uhrglasnägel, schwache hypertonische Muskulatur, Cutis laxa, Hypertrichose, Anfälligkeit für katarrhalische Infekte, Schwerhörigkeit. Das neben der Wachstumsstörung auffälligste und für die Diagnose der PHK unerlässliche Symptom ist die schleierartige Trübung der Cornea. Überraschenderweise sind die Laboratoriumsbefunde in bezug auf die chemischen Blutwerte bei dieser schweren Stoffwechselstörung uncharakteristisch und inkonstant.

Neben der beschriebenen schweren Frühform gibt es eine leichtere, die Spätform. Sie wurde von *Ullrich* (34) abgegrenzt. Auch bei ihr sind Skelettveränderungen das führende Symptom. Sie können so schwer auftreten wie bei der Frühform. Daneben gibt es auch Fälle, in denen sie schwächer ausgeprägt sind. Auffallend sind schwere Verkrüppelungen der Hände und Füsse infolge Reduktion von Hand- und Fusswurzelknochen. Die „skelettfernen Zeichen" können fehlen oder treten spät und in geringem Ausmass auf. Insbesondere die Cornealtrübung wird oft erst im Erwachsenenalter und nur bei Spaltlampenuntersuchung entdeckt. Die Pubertät kann eine deutliche Verschlechterung des Zustandes mit sich bringen. Die Psyche ist meist intakt.

Ein ganz ähnliches Bild wie die Spätform der PHK bietet die *Morquio*sche Krankheit (Morquio 1928). Disproportionierter Zwergwuchs, abnorme Kyphosen und Lordosen der Wirbelsäule, Thoraxdeformierungen und Handwurzelanomalien inf. meta-epiphysärer Ossifikationsstörungen kommen auch hier vor. Nach De *Rudder* (10) besteht der einzige Unterschied zwischen den beiden Krankheiten darin, dass die Morquiosche Krankheit auf das Skelett beschränkt bleibt, während die PHK daneben noch „skelettferne Zeichen" oder Speicher-Symptome aufweist (Schwachsinn, Hepatosplenomegalie, Cornealtrübungen). Nach *Cocchi* (7) ist aus der Röntgenuntersuchung allein die spezielle Gruppenzugehörigkeit nicht erkennbar. *Fanconi* (13) und *Zellweger* (42) fanden allerdings auch im Bereich des Skeletts Unterscheidungsmerkmale. Doch wird ihre Ansicht nicht allgemein geteilt. Die Übereinstimmungen im klinischen Befund können so weit gehen, dass viele Autoren (4, 11) die beiden Krankheiten nicht mehr voneinander abtrennen wollen. *Wiedemann* (37) berichtet über ein 11jähriges Mädchen, bei dem er einen Morquio diagnostiziert hatte, das aber im Verlaufe der Beobachtung feinste Cornealtrübungen bekam und nunmehr bei der Spätform der PHK eingereiht werden musste.

Die *Ribbing*sche Krankheit (Ribbing 1937), eine rein epiphysäre enchondrale Dysostose, wird von *Cocchi* (7) als leichte Form des Typus Morquio betrachtet. Für sie ist nach *Rossi* (28) charakteristisch:

1. Auftreten der ersten subjektiven Symptome (Schmerzen, Steifheit, besonders in Knie- und Hüftgelenken) im Alter von 7 bis 13 Jahren.
2. Die Beschwerden befallen allmählich die meisten kleinen und grossen Gelenke.
3. Normale psychische Entwicklung.
4. Die Kinder sind normal gewachsen und kräftig gebaut.
5. Geringe objektive Symptome der Gelenke.
6. Starke röntgenologische Veränderungen an den Epiphysen (muldenförmige Defekte oder niedere scharf begrenzte Epiphysen oder Mikroepiphysen),

Zurückbleiben der Knochenkerne der kurzen Knochen im Wachstum. *Rossi* vermutet, die epiphysäre Ossifikationsstörung könnte die Folge einer mangelhaften Vascularisation des Knorpels sein.

Von ihr aus ist der Schritt zu den aseptischen Epiphysennekrosen nur noch klein, und *Fanconi* (12) stellt die Frage, „ob nicht hinter manchen Formen von aseptischen Epiphysennekrosen, wie Calvé-Perthessche, Scheuermannsche Krankheit usw., besonders, wenn sie an mehreren Gelenken auftreten, nicht eine Dysostosis epiphysaria steckt, die die Vorbedingung für die Epiphysennekrose schafft".

Der Typus *Léri* bietet ebenfalls ein leichtes Krankheitsbild mit leichtem Minderwuchs, selten Zwergwuchs, gelegentlich Sattelnase. Die ersten Symptome dieser Dysostose treten durchschnittlich mit 2 1/2 Jahren auf. Starke Abweichungen von der Norm sind selten.

In der ersten Zeit, in der die Dysostosis enchondralis beschrieben und die Abgrenzung der verschiedenen Formen vorgenommen wurde, schenkte man den Blutbefunden keine grosse Beachtung. Eine Untersuchung unterblieb in vielen Fällen. So ist es nicht verwunderlich, wenn *Ullrich* in seiner Monographie über die PHK (34), die 78 Fälle umfasst, dem Blut wenig Beachtung schenkt, es als normal bezeichnet und in der Publikation *Reillys* nichts Ungewöhnliches sah. Er schreibt in einer Fussnote darüber: „. . . auf einer beigegebenen farbigen Abbildung zeigen drei Granulocyten und ein Monocyt lediglich eine etwas grobe, sogenannte toxische Granulation."

1949 erschien von *Brugsch* eine Publikation (6) mit dem Titel: „Die Reillysche Granulationsanomalie der Leukocyten bei familiär dysostotischem Zwergwuchs, Typ Pfaundler-Hurler (Gargoylismus)." Darin bestätigte er nicht nur als erster im deutschen Sprachbereich die Befunde *Reillys*, sondern zitierte auch als erster die Namen *Alder* und *Reilly* nebeneinander. *Brugsch* schreibt von „ähnlichen Befunden". Er wies ferner darauf hin, dass die Fälle der beiden Autoren noch ein weiteres gemeinsames Merkmal aufweisen, nämlich Skelettstörungen. Bei den beiden Patienten *Alders* waren, wie erwähnt, in der Zwischenzeit multiple epiphysäre Knochenstörungen aufgetreten! Damit zeigten die *Alder*sche und die *Reilly*sche GA immer mehr gemeinsame Züge. *Brugsch* kommt zum Schluss, „dass die *Alder*sche Granulation jetzt als ein Frühsymptom bestimmter schwerer Erkrankungen gewertet werden muss".

Alder, der erst durch die Arbeit von *Brugsch* von der *Reilly*schen GA Kenntnis erhielt, vermutete sofort, dass sie mit der seinen identisch sei, und *Undritz*, welcher die Präparate von *Alder* und *Reilly* in verschiedenen

Färbungen miteinander verglich, bestätigte diese Vermutung. Damit stellte sich die Frage nach ihrer Bezeichnung. *Wiedemann* (35) empfahl nach Vorschlag von *Undritz*, „alle Granulationsanomalien mit Skelettveränderungen im Sinne einer Dysostosis enchondralis zur Zeit unter dem Stichwort *Alder*-Anomalie zu vereinen".

Damit war die *Alder*sche GA als — durchaus nicht obligates — Symptom der enchondralen Dysostosen anerkannt, die Patienten wurden speziell daraufhin untersucht, und bald fanden sich weitere Fälle von GA. Bis heute sind folgende 63 Beobachtungen von GA bekannt:

Alder 1937 (1): 3 Fälle.

Zwei Geschwister: 7jähriger Knabe, 9jähriges Mädchen. Eltern blutsverwandt, gesund, ebenso drei Geschwister. Normale geistige und körperliche Entwicklung bis zur Pubertät. 1944 epiphysäre Skelettstörungen.
Blut: Neutrophile und eosinophile Zellen vergrössert, Kerne oft etwas aufgelockert und gross, normal segmentiert. Protoplasma nicht zu beurteilen. Abnorme Granulation in allen Neutrophilen und Eosinophilen, z. T. auch in den Monocyten und Lymphocyten.
Knochenmark: Vorwiegend promyelocytär-myelocytär. Die abnormen Granula sind schon in den Promyelocyten erkennbar.

40jährige Frau. Tochter ohne Blutveränderungen, sonst keine Angehörigen. Innere Organe in Ordnung, keine Krankheit nachzuweisen.
Blut: 33 % der Neutrophilen mit typischer GA, 19 % mit gröberen und dunkleren Granulationen neben den normalen, 48 % ganz normal. Eosinophile unverändert.
Alder betrachtet diesen Fall heute nicht als gesichert, wenn auch die Befunde monatelang gleich blieben, da keine Skelettuntersuchungen gemacht wurden.

Stoeckel (31)/*Jürgens* (zit. Brugsch 6) 1941: 1 Fall.

8jähriger Knabe mit PHK. Familienanamnese ohne Besonderheiten.
Blut: Ausschwemmung unreifer Zellen. Eosinophile auf 15 % vermehrt. Keine Angaben über GA in den Zellen des peripheren Blutes.
Knochenmark: Dichte Granulation der Neutrophilen. 18 % übersegmentierte Zellen. Übrige Leukocyten nicht erwähnt.
Chemische Befunde: Cholesterin 556 mg %, sonst normal.

Jordans 1947 (18): 9 Fälle.

Beschreibung einer Sippe mit 4 Vollträgern und 5 Teilträgern in 3 Generationen.

1. Generation: 1 Teilträgerin,
2. Generation: 3 weibliche Vollträger und 1 männlicher Teilträger,
3. Generation: 1 männlicher Vollträger und 3 männliche Teilträger.

Keine Angaben über Konsanguinität in der Aszendenz. Die Träger der Anomalie sind alle gesund bis auf eine 41jährige Frau in der 2. Generation mit einem leichten Diabetes.

Blut dieser Frau: Alle Neutrophilen und Eosinophilen mit der Anomalie. Kernstruktur und Segmentierung normal. Basophile, Monocyten und Lymphocyten o. B. Knochenmark: Myeloische Zellen mit abnormen Granula.

Steinbrinck 1948 (30): 1 Fall.

2½jähriger Knabe ohne Skelettveränderungen. Keine GA bei den Angehörigen, keine Angaben über Konsanguinität der Eltern.
Blut: Normale Leukocytenformel. Abnorme Granulation aller Neutrophilen und der meisten Eosinophilen und Lymphocyten. Granulation im ganzen vermindert, gross, zackig, dunkel. Kernsegmentierung gestört.
Knochenmark: Zusammensetzung normal. Leichte Vermehrung der Myeloblasten auf 7,4 %. Abnorme Granulation der myeloischen Zellen und der Lymphocyten.

Reilly 1948 (26): 8 Fälle.

Beschreibung von 8 Fällen von GA unter insgesamt 16 PHK-Patienten.
4 dieser Fälle beschreibt er 1941 (25) übersichtsmässig: 60—90 % der Neutrophilen und 20—25 % aller Leukocyten enthalten grosse, dunkelviolette Granula. Diese sind fein bis grob, zahlreich in den Neutrophilen und weniger zahlreich in den Monocyten und Lymphocyten. „The granules were not refractile and did not resemble eosinophilic or toxic granules. They varied in size from fine dustlike to large coarse particles."
Über die anderen 4 Fälle gibt er 1948 (26) einen Überblick: Die abnorme Granulation fand sich in allen Neutrophilen neben der normalen feinen Granulation. Sie war hier grob, zahlreich und einförmig. In den Monocyten war sie weniger zahlreich, und in den Lymphocyten fehlte sie ganz.
1) 6jähriges Mädchen mit PHK. Zwillingsschwester normal, eine weitere Schwester mit PHK und GA.
Blut: „pronounced eosinophilic granulation of the neutrophilic leucocytes".
Knochenmark und Milz enthielten keine abnorm granulierten Zellen.
Chemische Werte: Cholesterin erniedrigt auf 93,9 mg %, sonst normal.
2) 3½jähriger Knabe mit PHK. Älterer Bruder mit PHK ohne GA, Zwillingsschwester normal.
Blut: Leichte Leukopenie (4200 Zellen). „a moderate scattering of eosinophilic granulations in the white blood cells".
Knochenmark: Zusammensetzung normal. GA auch hier. Chemische Werte: Gesamtcholesterin auf 298 mg % erhöht. Gesamtfettsäuren mit 420 mg % an der oberen Grenze der Norm.
3) 18 Monate alter Knabe mit PHK. Keine Geschwister. Familienanamnese ohne Besonderheiten.
Blut: Mässige Leukopenie. Differentialblutbild normal. „7—8 % of neutrophilic leukocytes showed eosinophilic granulations."
Knochenmark: 120 000 Leukocyten/mm³. Zusammensetzung normal, keine abnormen Granula.
Chemische Werte: Cholesterin auf 250 mg % erhöht.
4) 4jähriger Knabe mit PHK. Eltern blutsverwandt. Jüngere Schwester mit PHK.
Blut: Zusammensetzung und chemische Werte normal. „eosinophilic granulation of the neutrophilic leukocytes was mild."

Knochenmark: keine abnorme Granulation der Vorstufen.
5) 7jähriger Knabe mit PHK. Familienanamnese ohne Besonderheiten.
Blut mit 6 Jahren: Leukopenie, sonst normale Werte; mit 7 Jahren: „large numbers of the typical eosinophilic granules in the neutrophilic leukocytes".
Knochenmark: keine Angaben.
6) 13 Monate alter Knabe mit PHK. Familienanamnese ohne Besonderheiten. Keine Konsanguinität der Eltern. Keine Geschwister.
Wiederholte Blutuntersuchungen liessen anscheinend die Entstehung einer GA verfolgen:

mit 13 Monaten: leichte hypochrome Anämie. „no eosinophilic granulations in the white blood cells were demonstrated".
mit 28 Monaten: „eosinophilic granulations in the white blood cells".
mit 34 Monaten: 10 600—23 000 Leukocyten/mm^3. „a great increase in numbers of eosinophilic granulations in the white blood cells was noted".
7) 13jähriges Mädchen, Schwester von 1), mit PHK.
Blut (beschrieben von Cordes und Hogan 8): „the white blood cells were granular, and there was a huge percentage of lymphocytes. Biopsies of bone marrow disclosed an extremely high incidence of basophils".
8) 8jähriges Mädchen mit PHK.
Blut (beschrieben von Cordes und Hogan 8): „the blood count was normal except that there were granules in the polymorphonuclear leukocytes".
Knochenmark: „puncture of the sternal marrow disclosed large granules present in the leukocytes, azurophilic and basophilic in type, and predominating in the polymorphonuclear cells of all stages".

Brugsch 1949 (6): 1 Fall.

$3^1/_2$jähriges Mädchen mit PHK. Keine Angaben über die Familienanamnese. Eltern und Bruder ohne Blutveränderungen.
Blut: Zusammensetzung normal. 97 % der Neutrophilen mit abnormer Granulation. Segmentierung der Kerne normal. Lymphocyten und Monocyten mit normaler Azurgranulation. Ein Leukocyt mit Vakuolen. Keine Angaben über die Eosinophilen (angeblich 0 %).
Knochenmark: Zusammensetzung normal. Dichte basophile Granulation in den Myelocyten, teilweise auch in den Lymphocyten. Vakuolen in 6 Zellen der neutrophilen Reihe.

Rohr 1949 (27): 2 Fälle.

Zwei 65jährige, nicht miteinander verwandte Frauen ohne Skelettveränderungen. Keine Anhaltspunkte für Erbleiden.
Blut: „mit ganz ungewöhnlich grober Granulation ... wobei die morphologischen Abweichungen mit den von Alder beschriebenen identisch waren".

Lambin/Peeters 1949 (20): 1 Fall.

26 Tage alter männlicher Säugling. Eltern und Bruder gesund. Mit 16 Tagen Toxikose, gute Erholung. „L'enfant s'est développé de façon satisfaisante, il présentait cependant lors du dernier examen (mit 11 Monaten) un chapelet costal rachitique".

Blut: Normale Werte. Alle Neutrophilen mit GA. Sie sind etwas vergrössert, normal segmentiert. Ihr Protoplasma ist grau, leicht basophil, ohne Vakuolen, Eosinophile: Mehrzahl der Granula eosinophil, daneben in wechselnder Zahl dunkelblaue Granula und alle Übergänge zu normalen Granula. Normale Eosinophile kommen vor, solche mit ausschliesslich abnormen Granulationen sind selten. Gelegentlich Vakuolen. Kerne normal segmentiert. Die Monocyten sind meistens abnorm granuliert, die Lymphocyten normal.

Leitner 1950 (22): 1 Fall.

45jähriger Typograph ohne Skelettveränderungen. Zwei Töchter haben normales Blut. Der Patient wurde wegen Panmyelopathie eingewiesen, als deren Ursache Blei oder Xylol in Frage kamen.
Blut: Abnorme Granulation der Neutrophilen und Eosinophilen. Monocyten mit wenig vermehrter azurophiler Granulation. Lymphocyten, Basophile und Plasmazellen normal.
Knochenmark: Linksverschiebung der Erythroblasten und Granuloblasten. Hypobis Aplasie der Thrombocytopoese. Keine Angaben über die Granulation.
Über die Beziehungen der GA zur Panmyelopathie schreibt Leitner: „Die Anomalie hat zwar wahrscheinlich mit der Panmyelopathie direkt ursächlich nichts zu tun, sie bedeutet aber vielleicht eine geringere Resistenz des Knochenmarkes gegen exogene Schäden, so dass sich eine Hämopathie bei ihr leichter manifestieren kann."

Valentine E. H. 1950 (36): 1 Fall.

Kind mit PHK.
Blut: Alder schreibt 1950 (3) darüber: „Die Präparate von Valentine sind von den unsrigen nicht zu unterscheiden; sie stimmen in allen Teilen genau überein."

Gasser, Gasser und Zellweger 1950 (14, 15): 3 Fälle.

1) 10 Monate alter Knabe mit PHK. Eine Schwester mit PHK und GA (s. Fall 3). Konsanguinität der Eltern fraglich.
Blut: normale Zellwerte. Lymphocyten teils spärlich, teils reichlich mit feiner, mittelgrober und grober dunkel-basophiler Granulation. Diese ist gelegentlich von einem kleinen hellen Hof umgeben.
Knochenmark: GA der Lymphocyten. Myelopoese o. B. Reticulo-histiocytäre Elemente mit Einschlüssen: „Solche Zellen gleichen den Speicherzellen der Thesaurismosen, aber eigentlich noch mehr den Gewebsmastzellen der Panmyelophthisen, diese übertreffen sie allerdings meist an Grösse" (14).
2) 2jähriges Mädchen mit PHK. Eltern und ein Bruder gesund. Keine Konsanguinität der Eltern.
Blut: GA der Lymphocyten.
Knochenmark: Ausser leichter Vermehrung der Neutrophilen und Verminderung der Myelocyten nichts Besonderes.
3) Schwester von Fall 1.
Blut: GA in den Lymphocyten und zum Teil in den Monocyten.

Dawe 1950 (9): 1 Fall.

3½jähriges Mädchen mit den „skeletal characteristics of an achondroplastic dwarf". Blut: Alle Eosinophilen abnorm granuliert. Neutrophile, Monocyten und Lymphocyten mit zahlreichen basophilen Granula. In den Lymphocyten sind die Granula von Vakuolen umgeben.
Alder bestätigte das Vorliegen einer GA, stellte jedoch fest, dass die Neutrophilen dichtere und dunklere Kerne und eine weniger intensive Granulation besassen als in seinen Fällen.

Wiedemann 1951 (38): 4 Fälle.

1) 2jähriges Mädchen mit PHK. Eltern nicht blutsverwandt. Verwandtenehen in der Familie des Vaters möglich, hier auch zahlreiche Hammerzehenträger. Vater Teilträger, siehe Fall 4.
Blut: Normale Zusammensetzung. 15—25 % der Leukocyten abnorm granuliert. Neutrophile mässig übersegmentiert, etwas vergrössert, in 50 % „pseudotoxisch" granuliert, d. h. nicht so massiv wie in Alders Fällen. Granula der Monocyten und der Lymphocyten kaum je auffällig. Keine vakuolenhaltigen Zellen.
Knochenmark: Keine Angaben.
2) 2jähriges Kind mit PHK. Eltern nicht blutsverwandt. Keine weiteren Fälle von GA in der Familie.
3) 4jähriger Knabe. Eltern nicht blutsverwandt. Mutter mit groben Gesichtszügen und grossem Hirnschädel, ohne Skelettstörungen.
Blut von 2 und 3: Zusammensetzung normal. Granulierung in den Neutrophilen von der Intensität einer stark toxischen, z. T. auch in den Lymphocyten und den Monocyten, am besten bei neutralem p_H darstellbar. Protoplasma der Leukocyten o. B., Kerne der Segmentkernigen etwas locker.
Knochenmark von 3: Normale Zusammensetzung. Abnorme Granulation wie im Blute.
4) Vater von 1. Gesund, allerdings Träger von Hammerzehen und ähnlichen Abweichungen an den anderen Zehen. Röntgenologische Skelettuntersuchungen konnten nicht durchgeführt werden. Konsanguinität der Vorfahren möglich.
Blut: Zusammensetzung normal. Vergröberte Granula in ca. 20 % der Neutrophilen. Lymphocyten und Monocyten normal.

Zellweger, Beirut 1952 (43): 3 Fälle.

1) Knabe mit PHK. Eltern nicht blutsverwandt.
Blut (im Alter von 9 Jahren): Neutrophile und Monocyten normal. Die meisten Lymphocyten mit vielen groben, basophilen Granula. „the granulation at the age of 9 years was so impressive that it seems unlikely that it could have been overlooked during earlier examinations".
Chemische Werte normal.
2 und 3) Geschwister mit PHK, arabischer Herkunft. Eltern gesund, blutsverwandt. Ältere Schwester gesund.
Blut des 9jährigen Knaben: Normale Werte. Neutrophile zu 50 % mit abnormer Granulation. Die Granula sind gross, deutlich abgegrenzt, bei Wright-Färbung dunkelviolett und wenig zahlreich.

Chemische Werte normal.
Blut des 2½jährigen Mädchens: ca. 70% der neutrophilen Zellen mit abnormen dunkelvioletten Granula. Diese sind kleiner als im Fall 2 und kommen in Mengen von 1 bis 6 pro Zelle vor.

Wiedemann 1953 (40): 2 Fälle.

Zwei Schwestern von 6 und 7 Jahren mit PHK. Konsanguinität der Eltern nicht nachweisbar. 3 gesunde Geschwister. Der Vater und der Grossvater väterlicherseits wiesen eine Dupuytrensche Kontraktur auf.
Blut: Normale Werte. Abnorme Granulation aller Neutrophilen, Eosinophilen und Basophilen. Granula sehr grob, dicht und dunkel. Monocyten und Lymphocyten meist deutlich abnorm granuliert.
Knochenmark: Zellreichtum. Neutrophilo- und Eosinophilopoese stark gesteigert, auf Kosten der Erythropoese. Abnorme Granulation bereits im Promyelocyten I. Megakariocyten, Osteoblasten, Stromazellen und Plasmazellen unbeteiligt. Regionäre Monocyten gross, „lebhaft phago- und athrocytierend".
Chemische Werte normal, ausser Serumkupfererhöhung im einen Falle.

Wolf 1954 (41): 2 Fälle.

Geschwister (6jähriger Knabe, 4jähriges Mädchen) mit PHK. Eltern blutsverwandt. Keine weiteren Fälle von GA in der Familie.
Blut: Normale Werte. Alle Granulocyten mit grober, dichter Granulation. Kerne normal segmentiert. Lymphocyten zum Teil, Monocyten vereinzelt abnorm granuliert.
Knochenmark: Allgemeiner Zellreichtum mit Überwiegen des myelopoetischen Systems. Zahlreiche Mitosen von Alder-Zellen. Vom Promyelocyten an sind alle Granulocyten abnorm granuliert. Plasmazellen, Megakariocyten und Histiocyten normal. Monocyten und Lymphocyten wie im peripheren Blut.

Eichenberger 1954 (11): 2 Fälle.

Schwestern von 3 und 6 Jahren mit PHK. Blutsverwandtschaft und Anomalien in der Familie der Mutter, eine gesunde Schwester.
Blut: Normale Werte und Verteilung der Leukocyten. Abnorme Granulation in 60—70% der Neutrophilen und 5—20% der Lymphocyten. Die abnormen Granula sind azurophile, kugelige Gebilde verschiedenen Kalibers. Eosinophile, Basophile und Plasmazellen normal.
Knochenmark: Abnorme Granulation in einem Teil der Myelocyten und Promyelocyten. In einem Fall kommen neben normalen Gewebsbasophilen riesige Gewebsbasophile mit zum Teil löslicher Granulation vor.
Chemische Werte: Nüchternblutzucker erniedrigt. Die orale Glukosebelastung ergibt pathologische Kurven mit Fehlen des Staubeffekts.

Brinkmann 1954 (5): 1 Fall.

12jähriger Knabe mit PHK und Knochencysten im Unterkiefer. Keine Angaben über die Familienanamnese. Der Knabe wurde 1948 wegen hämorrhagischer Dia-

these infolge Plättchenmangels behandelt. Anstieg der Thrombocyten nie wesentlich über 100 000.
Blut: Abnorme Granulation aller Eosinophilen, fast aller Neutrophilen, der Mehrzahl der Monocyten und 5 % der Lymphocyten.
Knochenmark: „. . . dass sich bereits im Promyelocyten I unter die beginnende Azurgranulation einzelne gröbere und leuchtendere Granula mischen, im Promyelocyten II ist die Anomalie schon deutlich ausgeprägt (besonders in der Kernbucht) und erreicht im unreifen Myelocyten ihren stärksten Grad, um dann mit weiterer Reifung wieder abzunehmen." Megakariocyten vermindert, klein, Kerne wenig segmentiert.
Chemischer Befund der Flüssigkeit aus den Kiefercysten: Ca. $^2/_3$ der Trockensubstanz stark P-haltige Lipoide, ferner Eiweiss.

Gasser 1955 (pers. Mitteilung): 3 Fälle.

6jähriger Knabe, 7jähriger Knabe, 9jähriges Mädchen mit PHK. Die Kinder sind nicht miteinander verwandt.
Blut:
1) GA in den Lymphocyten und im Knochenmark (Speicherzellen und Reticulumzellen).
2) GA der Neutrophilen und fraglich auch der Monocyten, ferner im Knochenmark.
3) GA in allen Lymphocyten. Im Knochenmark in den Speicherzellen, lymphoiden Zellen, Granula auch freiliegend.

Mauri 1955 (24): 1 Fall.

Kind mit PHK mit klassischer GA. Aussergewöhnlich ist die Beteiligung der Plasmazellen.

Grgić 1955 (16): 1 Fall.

In Split beobachteter Fall von PHK mit inkompletter GA (wie Fall Eichenberger).

Simunić 1955 (29): 1 Fall.

In Split beobachteter Fall von PHK mit klassischer GA.

Undritz (33) erwähnt in seiner Zusammenstellung aller bis 1954 gemeldeten GA-Fälle elf weitere Fälle; zit. Ulrich und Wiedemann (35): 7 Fälle von Wiedemann, 1 Fall von Haase, 1 Fall von Ernould. In diesen Fällen ist besonders die Lymphocytengranulation abnorm, die Patienten litten an PHK. Undritz selber fand im Verlauf von Serienuntersuchungen zwei Mikroteilträger (32).

2. Das Wesen der Alderschen Granulationsanomalie

Wie aus der Zusammenstellung der Fälle hervorgeht, kommt die GA bei verschiedenen Formen der Dysostosis enchondralis und bei anscheinend Gesunden vor. Die abnorme Granulierung allein erlaubt keinen Rückschluss auf die Schwere der Erkrankung. Ihre Bedeutung liegt auf einem ganz anderen Gebiet und ist dreifach:

1. Sie kann als Frühsymptom den Skelettstörungen vorangehen und diese gleichsam anzeigen.
2. Wenn die Granula die Speichersubstanz der PHK enthalten, lässt sie sich vielleicht in ihnen chemisch nachweisen, denn das Blut ist das bioptisch am leichtesten zu gewinnende Gewebe.
3. Die GA ist möglicherweise auch Ausdruck einer Knochenmarksschwäche, da eine Neigung zu Markaplasie besteht (22,5).

Die GA kommt in verschieden starker Ausprägung vor. *Undritz* (33) unterscheidet:

a) die klassische (komplette) Form, bei welcher alle Neutrophilen, Eosinophilen und Basophilen und zum Teil auch die Lympho- und Monocyten die abnorme Granulation aufweisen.
b) die inkomplette Form, bei welcher nur ein gewisser Prozentsatz der genannten Zellen oder nur eine bestimmte Zellart abnorm granuliert sind.

Die GA bietet also kein einheitliches Bild, und ihre Beziehungen zur Dysostosis enchondralis sind nur lose. In Grenzfällen kann die Diagnose der GA schwierig werden. Wir möchten deshalb die Punkte zusammenstellen, die für die Diagnose der GA sprechen:

1. Das Blutbild. Am besten eignet sich die Pappenheimfärbung. Sie zeigt eine vergröberte und vermehrte Granulation. Besonders charakteristisch sind, wenn betroffen, die Eosinophilen mit ihrer azurophilen statt eosinophilen Granulation. Das Optimum der Färbbarkeit der Granula liegt bei p_H 5,0.
2. Die Konstanz dieser Befunde. Die GA besteht von Geburt an und verändert sich im Verlaufe des Lebens nicht. Wohl sind von *Lindsay* (23) und *Zellweger* (42) Fälle angegeben worden, bei welchen zunächst keine abnorme Granulation festgestellt wurde. *Alder* hält es aber für wahrscheinlicher, dass sie bei früheren Untersuchungen nicht beachtet wurden, da schon leichte Veränderungen der Färbetechnik genügen, um die Granulation undeutlich zu machen oder ganz verschwinden zu lassen.
3. Das nicht seltene familiäre Vorkommen, besonders bei Geschwistern, gelegentlich bei Konsanguinität der Eltern.
4. Die Beziehung zur Dysostosis enchondralis.
5. Das Verhalten der Gewebsbasophilen. *Gasser* (14) hat bei seinen Fällen pathologische Gewebsbasophile im Knochenmark und in anderen Organen

gefunden. *Undritz* wies nach, dass diese abnormen Gewebsbasophilen bei allen kompletten und inkompletten Manifestationen der *Alder*-Anomalie im Knochenmark zu finden sind und damit eine Brücke zwischen den verschiedenen Ausdrucksformen bilden. Diese Gewebsbasophilen unterscheiden sich von normalen dadurch, dass sie vermehrt vorkommen, gelegentlich stark vergrössert sind und eine vergröberte und in Methylalkohol lösliche Granulation besitzen.

3. Die histochemischen Untersuchungen

Alder betrachtete die GA ursprünglich als eine konstitutionell bedingte Reifungsstörung. Er glaubte dies besonders aus der speziellen Färbung der Eosinophilen schliessen zu müssen, bei denen die ganz unreifen Vorstufen im Knochenmark normalerweise dunkle Granula besitzen. Als später die Knochenwachstumsstörungen beobachtet wurden, liess sich diese Auffassung nicht mehr aufrechterhalten. Heute bringt man die morphologischen Zellveränderungen direkt mit Speicherungen in Verbindung und versucht histochemisch deren Natur festzustellen.

Am bekanntesten sind die Untersuchungen von *Lindsay* und *Reilly* (23), die in allen Organen Ablagerungen von Glykogen, gebunden an Protein, nachwiesen. Bei der Prüfung der Neutrophilen erzielten sie mit Kongorot nach Methylalkoholfixation keine Färbung der Granula, desgleichen mit der Wright-Färbung nach Fixation in absolutem Alkohol. Das gleiche Verhalten ergab sich mit Scharlachrot. Mit Bestscher Karminfärbung wurden bei den Neutrophilen positive Resultate erzielt, was normalerweise nicht der Fall ist. Bei der Färbung mit Perjodsäure-Schiffschem Reagens auf Polysaccharide erschienen die Zellen stärker positiv als normale Neutrophile. *Lindsay* und *Reilly* schlossen aus diesen Untersuchungen, dass die *Alder*-Granula besonders Glykogen enthalten.

Eichenberger (11) fand bei der Perjodsäure-Schiff-Reaktion im rosa gefärbten Protoplasma dunkler rot gefärbte Gebilde, wie sie in normalen Leukocyten nicht vorkommen, ist aber in der Interpretation sehr zurückhaltend: „Der Ausfall der Polysaccharidfärbung erscheint uns allerdings nicht so überzeugend, um sicher darauf schliessen zu können, dass hier diese Substanzen in abnormen Mengen vorhanden sind. Zudem scheint uns die Färbung zu wenig spezifisch, so dass wir uns keineswegs berechtigt fühlen, das Resultat dieser Färbung als Bestätigung der Glykogenspeichertheorie zu betrachten." — Die Granula liessen sich nicht anfärben mit der Fettfärbung mit Sudan III, der Glykogenfärbung mit Bestkarmin und der Nuclealreaktion nach Feulgen.

Kosenow und *Wiedemann* (19) gingen sehr systematisch vor und kamen zu überraschenden Ergebnissen: Im Supravitalpräparat mit und ohne Farbstoffzusatz zeigen bei verschiedenen Untersuchungsverfahren (Hell- und Dunkelfeld, Phasenkontrast, Fluoreszenzanalyse) nur die Eosinophilen ein vom Normalen abweichendes Verhalten: ihre Granula sind vergröbert und färben sich anders an als normale Vergleichszellen. Die Neutrophilen und die Monocyten hingegen sind von normalen Zellen nicht zu unterscheiden. Ihr besonderes Aussehen bei der May-Grünwald-Giemsa-Färbung ist also nicht auf eine Veränderung der Form der Granula, sondern auf chemische Strukturabweichungen zurückzuführen.

Cytochemische Untersuchungen auf Lipoide (Sudanschwarz B), Kohlehydrate (Perjodsäure-Leukofuchsin-Reaktion, Hyaluronidase) und Nucleoproteide (Ribonuclease, Feulgenfärbung) zeigen keinen abnormen Gehalt der Granula an Kohlehydraten und Nucleoproteiden, während der Lipoidgehalt erhöht scheint. Die in den Granula angereicherte Substanz kann mit den angewendeten Reaktionen nicht identifiziert werden. Sie ist löslich in physiologischer Kochsalzlösung und in reinem Methylalkohol, weniger in Formol-Alkohol und in Aqua dest. und kaum in Formalindämpfen. Ihre starke Basophilie bei den panoptischen Färbungen und die leichte Metachromasie bei der Toluidinblaufärbung sprechen für das Vorhandensein saurer Valenzen. Die Vermutung, dass es sich um saure Mucopolysaccharide oder Nucleinsäuren handeln könnte, lässt sich jedoch nicht bestätigen.

Ähnliche Untersuchungen stellten *Mauri* und *Soldati* (24) an. Ihre Resultate decken sich nur teilweise mit denen von *Kosenow* und *Wiedemann*. Sie halten den Lipoidgehalt der abnormen Granula für nicht erhöht: „Die Sudanpositivität der Granula der neutrophilen und eosinophilen Leukocyten beruht offensichtlich nicht auf der *Alder*schen Substanz als solcher, sondern auf dem Lipoidbestandteil der spezifischen Granulation, in der die *Alder*sche Substanz in gewissem Sinne einverleibt ist." Hingegen finden sie Vermehrung der Kohlehydrate. Sie bestätigen die leichte Metachromasie bei Toluidinblaufärbung und den negativen Ausfall der Reaktionen auf Nukleinsäuren. Ihre Fixationsversuche ergeben, dass die *Alder*-Substanz gut wasser- und zum Teil auch alkohollöslich ist und dass sie durch Formoldämpfe fixiert wird. Der Nachweis von Sulfhydrilgruppen und von alkalischen Phosphatasen kann nicht erbracht werden, während die Reaktion auf Arginin positiv ausfällt. Die beiden Autoren kommen zum Schlusse, „dass die *Alder*sche Substanz keinesfalls einheitlicher Natur ist. Sie besteht hauptsächlich aus einem Protein, mit welchem ein Polysaccharidkomplex verbunden ist. Darunter befindet sich bestimmt Glykogen, sowie ein anderer, ebenfalls mit

Perjodsäure-Schiff-Reagens positiver Stoff, dessen histochemische Eigenschaften nicht genau bestimmt werden können. Zur Zeit kann man deswegen nicht feststellen, ob es sich um ein Muco- oder Glykoprotein oder um ein saures Mucopolysaccharid handelt. Hingegen ist das Vorhandensein von Hyaluronsäureester auszuschliessen." Der Nachweis von Mucopolysacchariden würde eine Ergänzung der Befunde von *Brante* (zit. Jelke 17) bilden.

So unterschiedlich auch die Untersuchungsergebnisse von *Kosenow* und *Wiedemann* und *Mauri* und *Soldati* lauten, so stimmen sie doch überein, dass die GA nicht auf einer Hyaluronsäurespeicherung beruht. Damit sind die Befunde von *Laves* (21) in Frage gestellt. Dieser hat gefunden, dass die Enzyme Testis-Hyaluronidase, Rinasekomplex aus Harn und Cl. perfringens-Hyaluronidase die Granula der *Alder*-Neutrophilen auflösen und daraus gefolgert: „Auf Grund dieser Befunde unterscheidet sich die Anomalie nicht wesentlich von der neutrophilen Granulation. Sie enthält neben Ribonucleinsäuren einen Protein- und vor allem einen Polysaccharidanteil, der einem Hyaluronsäureester entspricht." Eine enzymatisch bedingte Polysaccharidverwertungsstörung würde also, wie es *Wiedemann* (40) formuliert, zur Anhäufung der bereits normaliter in den neutrophilen Leukocyten vorhandenen Hyaluronsäure führen und die GA bewirken. *Kosenow* und *Wiedemann* haben jedoch in Kontrolluntersuchungen gezeigt, dass auch fermentfreie physiologische Kochsalzlösung die abnormen Neutrophilengranula zum Verschwinden bringt und dass die Hyaluronidase, wenn sie in Aqua dest. angeboten wird, die Granula nicht mehr aufzulösen vermag.

Auch nach Abschluss der Resultate von *Laves* gelingt es uns nicht, die histochemischen Untersuchungsergebnisse der verschiedenen Autoren auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen. Dies ist nicht verwunderlich. Die Granula der Leukocyten sind chemisch komplexe Gebilde, und wir haben mit Substanzen zu rechnen, die die Reaktionen auf eine uns unbekannte Weise hemmen oder modifizieren können. Ihr Verhalten kann sich überdies, wie von *Undritz* (persönliche Mitteilung) beobachtet worden ist, im Verlaufe der Zeit ändern. So lässt es sich durchaus erklären, dass schon geringe Unterschiede in der Anordnung der Reaktion oder die Verwendung verschieden alter Präparate zu ungleichen Resultaten führen können.

4. Eigener Fall

Der 1943 geborene, heute also 13jährige Knabe O. M. stammt aus dem gleichen Dorfe bei Aarau, wie die beiden Geschwister, bei denen *Alder* 1937 erstmals eine GA beobachtet hatte. Eine Verwandtschaft zwischen den beiden Familien besteht aber nicht.

Die Eltern und die beiden Schwestern des Knaben sind gesund. In der Familie des Vaters wurden keine körperlichen oder geistigen Anomalien beobachtet, insbesondere nie Fälle von Kleinwuchs, Verwachsung, Fuss- oder Handdeformitäten, Geisteskrankheiten, Schwachsinn oder Schwerhörigkeit. Die Mutter kennt keine Angehörigen; sie ist das uneheliche Kind einer Dalmatierin, die 1948 starb und die sie nie gesehen hat. Konsanguinität zwischen den Eltern des Knaben ist somit unwahrscheinlich. Bei den erreichbaren Familiengliedern wurden Blutuntersuchungen ausgeführt, aber keine weiteren Fälle von GA gefunden.

Persönliche Anamnese: M. wurde 1943 einige Tage nach dem errechneten Termin in Steisslage geboren. Aus der Geburtsklinik sind keine Angaben über die Masse des Kindes zu erhalten, da die Krankengeschichte verloren gegangen ist. Das Geburtsgewicht betrug angeblich 4050 Gramm. Bis zum fünften Lebensjahr verlief die körperliche und geistige Entwicklung normal. Mit 5 Jahren machte der Knabe Scharlach und Varicellen durch. Das Herz bot damals keine Veränderungen, eine Blutuntersuchung wurde nicht gemacht. Seit dieser Zeit hielt der Knabe das linke Bein leicht innenrotiert. Mit 9 Jahren erkrankte er an Angina. Bei dieser Gelegenheit stellte der Hausarzt ein Herzgeräusch und eine Verkürzung des linken Beines fest. Diese verursachte aber keinerlei Beschwerden. 1954 entstand eine vorübergehende Schwäche im linken Bein während einiger Minuten. Nach einem Monat kam es zu einem ähnlichen Anfall von Kraftlosigkeit und anschliessend bei Anstrengung zu Schmerzen im linken Hüftgelenk. Dies gab Anlass zu einer Röntgenuntersuchung durch Prof. Francillon in Zürich, die ausgedehnte Veränderungen beider Hüftgelenke aufdeckte. Diese Skelettveränderungen wiesen auf einen Morquio hin. Daraufhin machte der Hausarzt, der die GA von den früheren Fällen her kannte, einen Blutstatus, bei dem dann die typische grobe Granulation in allen Zellen gefunden wurde. Im März 1955 wurde der Knabe zur genauen Untersuchung in das Kantonsspital Aarau eingewiesen und vom September bis Dezember zu einer Extensionsbehandlung der Hüftgelenke nochmals aufgenommen.

Befund:

13jähriger Knabe, 155 cm gross, 40,5 kg schwer. Auffallende Haltung: Der ganze Oberkörper nach vorn verlagert, Knie leicht gebeugt, Hals etwas kurz, wie eingezogen. Bewegungen gemessen, etwas steif, Mitbewegungen spärlich. Wenn der Knabe geht, sieht es aus, wie wenn er Muskelkater hätte.
Kopf: Umfang 58 cm, Form normal. Abnorme Knochenleisten nirgend zu palpieren. Haare trocken, dicht, kraus. Stirne breit, ohne abnorme Wölbung.

Augenbrauen weit auseinander. Nasenwurzel breit, niedrig. Gesicht ebenfalls breit, mit gutmütigem Ausdruck, Gesichtsschädel grobknochig. Ohren gross, nicht abnorm tiefstehend. Zunge gross mit normalem Relief. Alveolarfortsätze breit, Zähne von normaler Grösse mit dunklen Rändern, saniert, breite Zwischenräume. Gaumen breit. Tonsillen gross, zerklüftet.
Hals: Umfang 32 cm. Keine Struma. Mikropolyadenie.
Thorax: symmetrisch. Keine Deformitäten. Umfang 76/72 cm. An der Knochenknorpelgrenze geringfügige Verdickungen. Sternum nicht eingezogen.
Abdomen: Bauchdecken straff. Keine Nabel- oder Inguinalhernien. Milz und Leber palpatorisch nicht vergrössert.
Wirbelsäule: Keine Skoliose. Leicht verstärkte Kyphose der Brustwirbelsäule, normale Lendenlordose.
Arme: Alle Gelenke frei beweglich. Hände unauffällig, Nägel normal.
Beine: Linkes Bein im Hüftgelenk leicht innenrotiert. Abstand der Spina iliaca ant. sup. vom Malleolus int. beidseits 81 cm. Knie leicht gebeugt, medial etwas verdickt. Füsse auffallend gross (Schuhnummer 41). Zehen und Nägel o. B. Inguinale Lymphknoten klein, derb. Beugung in den Kniegelenken normal, Streckung nicht vollständig. Beugung im Hüftgelenk eingeschränkt, Spreizen der Beine bis zu einem Abstand der Malleoli intt. von 80 cm. Übrige Gelenke frei.
Reflexbild in Ordnung, keine pathologischen Reflexe.
Haut: Nirgends übermässig verdickt oder verwachsen. Behaarung normal.
Durchleuchtung: Normalbefund von Herz und Lungen. Lungen auskultatorisch und perkutorisch normal. Herz normal konfiguriert. Systolisches Geräusch über allen Ostien, max. über dem Erbschen Punkte.
Blutdruck 130/60 mm Hg.
EKG: Sinusrhythmus, respiratorische Arrhythmie, Steiltyp.
Ophthalmologischer Befund: Visus beidseits 1,0. Milia des rechten Oberlides. Bulbi und Fundi o. B. Pupillenabstand 60 mm. Corneae klar.
Intelligenz nach Angabe der Lehrer dem Alter entsprechend.
Röntgenuntersuchungen:
Schädel mittelgross, normal konfiguriert. Tabula interna und externa gut dargestellt, Diploe normal strukturiert. Sella o. B. Gesichtsschädel und Nebenhöhlen normal. Stirnhöhlen noch nicht ausgebildet. Stirn breit.
Thorax symmetrisch, Lungenfelder hell, Zwerchfell scharf begrenzt, Sinus frei. Herz von normaler Grösse und Form. Rippen im ganzen normal gebildet, geringe schaufelförmige Verbreiterung der letzten 4 Rippen.
Wirbelsäule: Leichte Fischwirbelbildung und etwas unscharfe Begrenzung der letzten drei Thorakalwirbel. Übriger Befund normal.

Schultergelenke: Epiphyse normal gross, in toto nach medial abgeglitten, durch sklerosierte Partie gegen die Epiphysenlinie abgegrenzt. Metaphyse normal breit, undeutlich gezeichnet.
Hände: Phalangen schlank, keine Suppositorienformen. Handwurzelknochen vollständig und normal ausgebildet.
Hüftgelenk und Becken: Becken symmetrisch. Y-Fuge noch offen. Epiphysen verschmälert, laterale Partien fingerkuppengross erhalten mit ordentlicher Knochenbildung. Mittlere Partien völlig aufgelöst, kleinfleckig, bröckelig. Epiphysenlinie ganz unregelmässig, nirgends scharf gezeichnet. Struktur der Metaphyse annähernd normal. Gelenkpfanne ganz unregelmässig begrenzt, Gelenkspalt nicht sicher erkennbar.
Kniegelenke: Epiphysen in Grösse und Struktur normal, Epiphysenlinie unverändert. Keine Aufhellungen oder Verschattungen.
Fussskelett o. B.

Blut am 1. 10. 1955.

Hämoglobin 78 %, Erythrocyten 4 020 000, Färbeindex 0,97.
Leukocyten 4 800, davon Neutrophile segmentiert 46 %, unsegmentiert 0 %, Eosinophile 3 %, Basophile 1 %, Monocyten 3 %, Lymphocyten 47 %. Plättchen o. B.
Chemische Werte: Calcium 10,9 mg %, Kalium 18,76 mg %, Natrium 335,8 mg %, Harnstoffstickstoff 20,0 mg %, Bilirubin 0,21 mg %, Fettsäuren 291 mg %, Cholesterin gesamt 170 mg %, frei 50 mg %, Esterquote 70 %.
Anorganische Phosphate 5,5 mg %, alkalische Phosphatase 6,4 E., saure Phosphatase 0,25 E. Die Mikroelektrophorese ergibt normale Werte. Takata negativ, Cadmium Spur.
Blutzucker 95 mg %.
Morphologie der Leukocyten (May-Grünwald-Giemsa)
Neutrophile: Mittlerer Durchmesser 12,4 Mikron. Alle 300 ausgezählten Zellen weisen die abnorme Granulation auf. Diese ist sehr grob und dicht, vorwiegend dunkelviolett bis leicht rötlich. Die Kerne sind eher schwach gefärbt, 2 % unsegmentiert, 12 % mit 2 Segmenten, 33 % mit 3 Segmenten, 32 % mit 4 Segmenten, 20 % mit 5 und 1 % mit 6 Segmenten.
Eosinophile: Mittlerer Durchmesser 14,4 Mikron. Von 30 beobachteten Zellen sind alle abnorm granuliert. Die Granulation ist dunkel- bis schwarzviolett, daneben gelegentlich auch schmutziggelb bis grünlich. Kernform normal, 23 Kerne weisen 2, 7 Kerne 3 Segmente auf.

Basophile: Mittlerer Durchmesser 11,2 Mikron. Zehn beobachtete Zellen sind in bezug auf Granulation und Kerne normal.
Monocyten: Mittlerer Durchmesser 15 Mikron.
In der Hälfte der Zellen ist die Granulation gröber als die normale azurophile Granulation, oft sehr reichlich, dann wieder spärlich. Die Kerne sind eher jung, nicht besonders stark gelappt. Einige Monocyten sind nur schwer von neutrophilen Myelocyten zu unterscheiden; nur das schiefergraue Protoplasma erlaubt ihre Einordnung.
Lymphocyten: Mittlerer Durchmesser 9,6 Mikron.
Von 100 beobachteten Zellen besitzen 56 % keine, 22 % eine feine normale und 22 % eine grobe, abnorme Granulation. Diese ist vorwiegend rot, seltener dunkelviolett und oft von einer Aufhellung umgeben.

Knochenmark:

Reticulumzellen		Reife Leukocyten	
lymphoide . . .	16,25 %	neutrophile . . .	13,5 %
plasmazelluläre .	2,25	eosinophile . . .	0
Phagocyten	0,5	basophile	0,25
Unbestimmbare . .	3,0	Monocyten . . .	0,25
Megakariocyten . .	0,5	Lymphocyten .	10,0
Myeloblasten . . .	3,0		
Myelocyten			
Pro-	12,0		
reife	8,25		
Meta-	10,25		
Eosinophile		Erythroblasten	
Pro-	0,75	Makroblasten . .	3,5 %
reife	0,5	Normoblasten .	14,5
Meta-	0,75		

Morphologie: Mässig Zellmark. Ziemlich Fett. Vorwiegend pro-myelocytäres Mark. Lymphoide Retikulumzellen vermehrt. Erythropoese o. B. Promyelo-, Myelo-, Metamyelocyten, ebenso die Neutrophilen haben grobe, sehr dichte Granulation von meist rötlich-violetter Farbe. Man kann die Promyelocyten nur an der Reifung des Protoplasmas von den Myelocyten unterscheiden. Kerne meist verdeckt von der groben Granulation; sie sind eher schwächer gefärbt als normal. Die eosinophilen Myelocyten sehen gleich wie die reifen Zellen im Blute aus; auch sie besitzen eine schmutziggelbe und dunkelviolette

Granulation. Die Zellen der erythropoetischen Reihe sind normal, ebenso die Megakariocyten.
Die Gewebsbasophilen sind nicht aufgedunsen, jedoch stark vermehrt, mit spärlicher Granulation, die bei den Alkoholfixationen verschwindet.

Behandlung:

Heftpflasterextension beider Hüftgelenke. Phoselite, Calcium-D-Redoxon, Ossopan.
Röntgenbefund nach 3 Monaten:
Y-Fuge median verschlossen, Kontinuität nicht mehr unterbrochen. Gelenkpfanne etwas regelmässiger. Femurkopf flach, in den medianen Partien kleinfleckig, besonders rechts. Links besserer Aufbau der Kopfkalotte als rechts. Begrenzung des Kopfes nunmehr scharf, daselbst beginnende Sklerosierung. Epiphyse nicht abgewichen.
Versuche, die Granulation zu verändern, schlugen fehl: Weder Vitamin B_{12} in hohen Dosen (insgesamt 6 mg), noch Cortison (total 850 mg) vermochten sie zu beeinflussen.

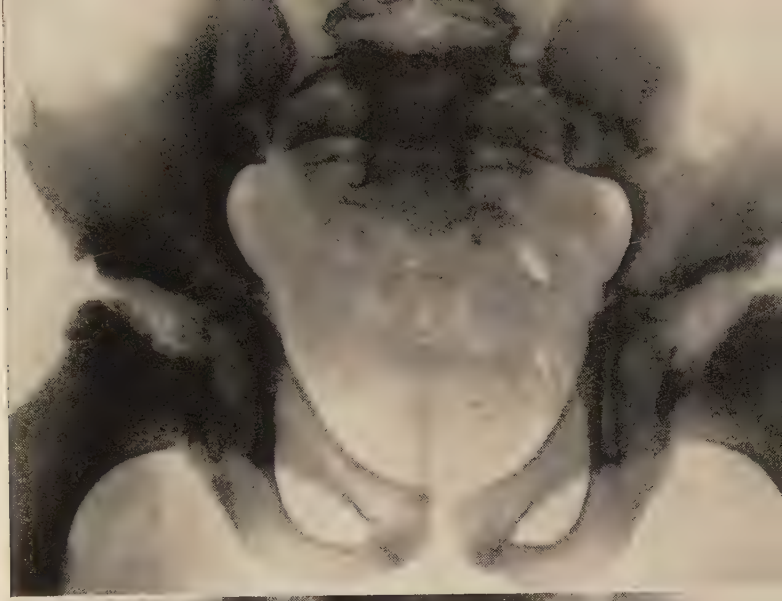
Zusammenfassung

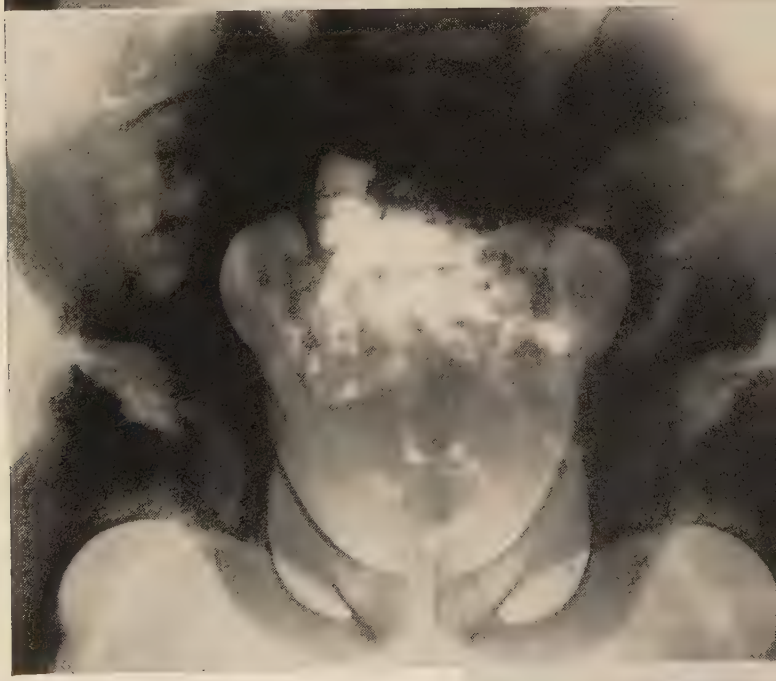
In der vorliegenden Arbeit wird ein neuer Fall von *Alder*scher Granulationsanomalie beschrieben. Diese Anomalie, die 1937 von *Alder* entdeckt wurde, besteht in einer Vergröberung und färberischen Veränderung der Granulation der meisten weissen Blutzellen. Sie ist mit Ossifikationsstörungen vergesellschaftet, die unter der Bezeichnung Dysostosis enchondralis zusammengefasst werden. Dem seltenen Krankheitsbild liegt eine Thesaurismose zugrunde. Bestrebungen, den gespeicherten Stoff in den Granulationen der Leukocyten zu bestimmen, haben bisher keine sicheren oder einheitlichen Resultate ergeben. In therapeutischer Hinsicht zeigt sich, dass die Knochenwachstumsstörungen durch Extensionsbehandlung gut beeinflusst werden können. Die Speicherkrankheit an sich ist bisher unkorrigierbar.

Alle bisher beobachteten Fälle von GA und die wesentlichsten histochemischen Untersuchungsergebnisse werden zusammengestellt und damit ein Bild vom heutigen Stand der Kenntnisse über die Granulationsanomalie gegeben.

LITERATUR

1. Alder A.: Dtsch. Arch. klin. Med. 183/372, 1939.
2. Alder A.: Helv. Med. Acta 11/165, 1944.
3. Alder A.: Schweiz. med. Wschr. 80/1095, 1950.
4. Aegler O.: Ann. paediatr. 176/159, 1951.
5. Brinkmann: Vortrag Tagg. Nord-Westdtsch. K. Ärzte Bremen und briefl. Mitteilung an Alder.
6. Brugsch H.: Z. ges. inn. Med. 4/1, 1949.
7. Cocchi U.: Lehrbuch der Röntgendiagnostik, Schinz u. a., Bd. I, S. 697 ff., Verlag Thieme, Stuttgart.
8. Cordes und Hogan: Arch. Ophth. 27/637, 1942.
9. Dawe C. J.: Briefl. Mitteilung an Alder 1950.
10. De Rudder: Z. Khlk. 63/407, 1942.
11. Eichenberger K.: Ann. paediatr. 182/107, 1954.
12. Fanconi G.: Helv. paed. acta 2/1, 1947.
13. Fanconi G.: Helv. paed. acta 3/81, 1948.
14. Gasser C.: Schweiz. med. Wschr. 80/1097, 1950.
15. Gasser C. und Zellweger: 6. internat. Paediaterkongress Zürich 1950.
16. Grgic: pers. Mitteilung an Undritz 1955.
17. Jelke H.: Ann. paed. 184/101, 1955.
18. Jordans G. H. W.: Act. med. scand. 129/348, 1947.
19. Kosenow W./Wiedemann H. R.: Z. Khlk. 76/4, 1955.
20. Lambin P./Peeters R.: Sang 20/481, 1949.
21. Laves W.: Act. haematol. 8/1, 1952.
22. Leitner St. J.: Schweiz. med. Wschr. 50/1256, 1951.
23. Lindsay et al.: Am. J. Dis. Chem. 76/239, 1948.
24. Mauri C./Soldati M.: Vortrag 5. Kongr. Europ. Ges. Haemat. Freiburg 1955.
25. Reilly W. A.: Am. J. Dis. Ch. 62/489, 1941.
26. Reilly W. A.: Am. J. Dis. Ch. 75/595, 1948.
27. Rohr K.: Das menschl. Knochenmark, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart 1949, p. 298.
28. Rossi: Helv. paed. acta 3/86, 1948.
29. Simunic: pers. Mitteilung an Undritz 1955.
30. Steinbrinck W.: Dtsch. Arch. klin. Med. 193/577, 1948.
31. Stoeckel K. H.: Mschr. Khlk. 86/348, 1941.
32. Undritz E.: Verhandl. Dtsch. Ges. inn. Med., Kongress Wiesbaden 1938.
33. Undritz E.: Sang 25/296, 1954.
34. Ullrich O.: Erg. inn. Med. 63/927, 1943.
35. Ullrich O./Wiedemann H. R.: Klin. Wschr. 31/107, 1953.
36. Valentine E. H.: Briefl. Mitteilung an Alder, 1950.
37. Wiedemann H. R.: Helv. paed. acta 4/77, 1949.
38. Wiedemann H. R.: Z. Khlk. 70/81, 1951.
39. Wiedemann H. R.: Z. msch. Vererb. und Konst.-Lehre 31/207, 1952.
40. Wiedemann H. R.: Klin. Wschr. 31/107, 1953.
41. Wolf H. G.: Z. Khlk. 75/27, 1954.
42. Zellweger H./Schaichet M.: Helv. paed. atca 3/208, 1948.
43. Zellweger H.: Am. J. Dis. Ch. 84/421, 1952.





Oberes Bild:

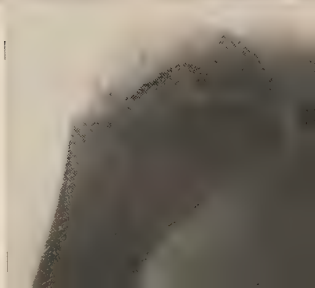
Hüftgelenke vor der Behandlung

Mittleres Bild:

Hüftgelenke nach der Behandlung

Nebenstehendes Bild:

Schultergelenk



Gedruckt in Westdeutschland